·论著·

肝内胆管细胞癌根治术中淋巴结清扫现状分析——一项单中心回顾性研究

胡超*，程曦，金望迅，姚宏清，王新保

【摘要】 **背景** 淋巴结转移是影响肝内胆管细胞癌患者预后的重要因素，对于术中淋巴结清扫的范围目前国内外仍存在争议。**目的** 探索临床肝内胆管细胞癌根治术中淋巴结清扫现状。**方法** 本文通过回顾性分析 2017—2022 年在浙江省肿瘤医院接受根治性切除手术的 152 例肝内胆管细胞癌患者的临床资料，对目前临床进行肝内胆管细胞癌根治术时淋巴结清扫情况，包括是否行淋巴结清扫、淋巴结清扫范围及主要阳性淋巴结分布情况进行分析。根据肿瘤在肝脏的位置将患者分为左肝组和右肝组。**结果** 152 例患者中，83 例患者肿瘤位于左肝（左肝组），69 例位于右肝（右肝组）。其中共 86 例患者接受淋巴结清扫术，左肝组接受淋巴结清扫比例〔61 例（73.5%）〕高于右肝组〔25 例（36.2%）〕（$P<0.05$）；平均清扫淋巴结数目为（7.6±6.1）枚，左肝组〔7.0（4.0，10.5）枚〕和右肝组〔5.0（1.5，9.5）枚〕清扫淋巴结数目比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；86 例接受淋巴结清扫的患者中，有 39 例（45.3%）病理学结果显示淋巴结转移（阳性淋巴结），左肝组淋巴结阳性率〔34 例（55.7%）〕高于右肝组〔5 例（20.0%）〕（$P<0.05$）；不论肿瘤位于左肝还是右肝，常规区域内清扫的阳性淋巴结中占比较高的均为第 8、12、13 组，其中排名第 1 位的为第 12 组，左肝组和右肝组分别为 79.4%（27/34）和 80.0%（4/5）。**结论** 不论肿瘤位于左肝还是右肝，第 8、12、13 组淋巴结是阳性率较高的淋巴结，手术中可能需要常规进行清扫。

【关键词】 胆管上皮癌；肝内胆管细胞癌；淋巴结切除术；回顾性研究

【中图分类号】 R 730.261 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0094

【引用本文】 胡超，程曦，金望迅，等．肝内胆管细胞癌根治术中淋巴结清扫现状分析——一项单中心回顾性研究［J］．中国全科医学，2023．［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0094．［www.chinagp.net］

HU C，CHENG X，JIN W X，et al. Current status of lymphadenectomy during radical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma：a single-center retrospective study［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Current Status of Lymphadenectomy During Radical Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma：a Single-center Retrospective Study *HU Chao**，*CHENG Xi*，*JIN Wangxun*，*YAO Hongqing*，*WANG Xinbao*
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery，*Zhejiang Cancer Hospital*，*Institute of Basic Medicine and Cancer*（*IBMC*），*Chinese Academy of Sciences*，*Hangzhou* 310022，*China.*
**Correspondence author*：*HU Chao*，*Attending physician*；*E-mail*：*huchao*1987*pj*@126.*com*

【Abstract】 **Background** Lymph node metastasis is an important factor affecting the prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma，but lymphadenectomy extent remains controversial both domestically and internationally. **Objective** To explore the current status of lymphadenectomy during radical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 152 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who underwent radical resection at Zhejiang Cancer Hospital from 2017 to 2022 was conducted to determine the current status of lymphadenectomy during radical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma，including the decision to perform lymphadenectomy，the extent of lymphadenectomy and the distribution of positive lymph nodes. The patients were divided into the left hemi-liver group and right hemi-liver group according to the location of the tumour in the liver. **Results** A total of 152 patients were selected，including 83 patients in the left hemi-liver group and 69 in the right hemi-liver group. 86 of them underwently mphadenectomy，accounting for higher proportion in the left hemi-liver group〔61 cases（73.5%）〕than the right hemi-liver group〔25 cases（36.2%）〕（$P<0.05$）. The average number of dissected lymph nodes was（7.6±6.1），with no significant difference between the left〔7.0（4.0，

基金项目：浙江省卫生健康科技计划资助项目（2021KY598）
310022 浙江省杭州市，浙江省肿瘤医院 中国科学院基础医学与肿瘤研究所肝胆胰外科
*通信作者：胡超，主治医师；E-mail：huchao1987pj@126.com
本文数字出版日期：2023-05-26

10.5)] and right hemi-liver groups [5.0(1.5, 9.5)] (P>0.05). Of the 86 patients underwent lymphadenectomy, 39 (45.3%) cases showed lymph node metastasis (positive lymph nodes) on pathological examination, accounting for higher proportion in the left hemi-liver group [34 cases (55.7%)] than the right hemi-liver group [5 cases (20.0%)] (P<0.05). Regardless of which lobe the tumour was located, lymph node stations 8, 12, and 13 accounted for a higher proportion of metastasis in routine dissection areas, among which the proportion of lymph nodes station 12 was the highest, with 79.4% (27/34) in the left hemi-liver group and 80.0% (4/5) in the right hemi-liver group. **Conclusion** Regardless of the location of tumour, lymph node stations 8, 12 and 13 have a higher incidence of lymph node metastasis and should be considered for routine dissection during radical resection.

【Key words】 Cholangiocarcinoma; Intrahepatic cholangiocarcinoma; Lymph node excision; Retrospective studies

肝内胆管细胞癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）是原发性肝癌中仅次于肝细胞肝癌的恶性肿瘤，在所有肝恶性肿瘤中占比约为20%[1]。临床上相对少见，总体5年生存率不足10%，近年来发现其发病率和死亡率呈逐年上升趋势[2-3]。手术切除是目前治疗ICC的首选治疗手段，但其早期诊断困难，仅有20%~40%的患者有机会接受手术切除，而且ICC患者接受手术治疗后的5年生存率也仅为14%~40%，并且术后复发率高，而未手术切除的患者5年生存率仅有0~5%[4]。淋巴结转移是影响ICC患者预后的重要因素，据文献报道45%~65%的ICC患者伴有淋巴结转移[5]，术后病理提示有淋巴结转移的患者5年生存率为0~20%，而没有淋巴结转移的患者术后5年生存率可达到35%~50%[6]。有研究认为，对于存在淋巴结转移的患者手术治疗和单纯化疗相比并不能提高患者的总生存率[7]。有研究将阳性淋巴结占比分为>0.5和≤0.5，然而发现不论是哪个组只要进行了R0切除，在总生存时间上均要优于单纯化疗组[8]。对于那些没有淋巴结转移的患者行淋巴结清扫则是单纯增加了手术创伤，因此也有学者提出建立淋巴结转移风险预测模型，根据淋巴结转移风险高低来决定是否行淋巴结清扫，因为他们的研究发现低风险组人群是否行淋巴结清扫并不影响患者的总生存[5]。目前国际上对于ICC区域淋巴结的定义尚未达成统一的意见，对位于肝脏不同部位的肿瘤淋巴结清扫范围也未能达成共识[2]。而且由于ICC具有发病率相对较低和可切除率低的特性从而导致较难开展大样本前瞻性随机多中心研究，目前对于术中淋巴结清扫相关问题缺少高质量的证据[5]。因此本研究拟通过回顾2017—2022年在浙江省肿瘤医院接受根治性切除手术的152例ICC患者的临床数据，对目前临床上进行肝内胆管癌根治术时淋巴结清扫情况，包括是否行淋巴结清扫，淋巴结清扫范围及主要阳性淋巴结分布情况进行分析，从而为临床医生提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象　选取2017—2022年在浙江省肿瘤医院接受手术治疗的ICC患者191例。纳入标准：（1）原发病灶病理学检查经2位病理学专科医生诊断后明确为ICC；（2）排除肝脏以外其他脏器的转移灶；（3）原发病灶已经接受了根治性切除手术，病理学显示切缘阴性。排除标准：（1）术前或术中发现肝外其他脏器转移；（2）原发病灶不可根治性切除；（3）原发病灶病理学检查提示切缘阳性；（4）存在其他器官的恶性肿瘤；（5）病历资料不完整。本研究为回顾性研究，所有患者已签署知情同意（包括书面或电话同意），本研究已通过浙江省肿瘤医院医学伦理委员会批准（IRB-2021-227）。

1.2 资料获取方法　通过调取本院电子病历系统获得患者资料，包括患者一般信息，肿瘤影像学信息，病理学信息等。

1.3 统计学方法　采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。本研究计量资料符合正态分布以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析；偏态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，组间两两比较采用秩和检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用χ^2检验。双侧P<0.05定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料　共纳入152例ICC患者，患者入选流程见图1。152例患者中，男86例，女66例；年龄36~85岁，平均年龄（61.6±10.5）岁；肿瘤位于左肝83例，右肝69例。左肝肿瘤患者男46例，女37例；年龄（62.5±11.0）岁。右肝肿瘤患者男40例，女29例；年龄（60.7±10.0）岁。左肝和右肝肿瘤患者性别、年龄比较，差异无统计学意义（χ^2=0.1，P=0.752；F=1.092，P=0.298）。

2.2 肿瘤情况及淋巴结清扫情况　152例患者的肿瘤大小为0.6~15.0 cm，平均（5.2±2.4）cm；左肝肿瘤患者肿瘤大小为（5.0±2.5）cm；右肝肿瘤患者肿瘤大小为（5.4±2.4）cm。左肝和右肝肿瘤患者肿瘤大小比较，差异无统计学意义（F=1.156，P=0.284）。

152例患者中共86例（56.6%）接受淋巴结清扫，左肝肿瘤患者61例（73.5%）接受淋巴结清扫，右肝肿瘤患者25例（36.2%）接受淋巴结清扫。左肝肿瘤患者接受淋巴结清扫比例高于右肝肿瘤患者（χ^2=21.294，

P<0.001）。

接受淋巴结清扫的患者淋巴结清扫数目为1~26枚，平均（7.6±6.1）枚；左肝肿瘤患者淋巴结清扫数目为7.0（4.0，10.5）枚；右肝肿瘤患者淋巴结清扫数目为5.0（1.5，9.5）枚。左肝和右肝肿瘤患者淋巴结清扫数目比较，差异无统计学意义（Z=-1.413，P=0.158）。

2.3 阳性淋巴结分布情况 86例接受淋巴结清扫的患者中，有39例（45.3%）病理学结果显示淋巴结转移（阳性淋巴结）；左肝肿瘤61例患者中34例（55.7%）淋巴结阳性；右肝肿瘤25例患者中5例（20.0%）淋巴结阳性。左肝肿瘤患者淋巴结阳性率高于右肝肿瘤患者，差异有统计学意义（χ^2=9.138，P=0.003）。

清扫的淋巴结中，阳性淋巴结主要分布于第1组（贲门右淋巴结）、第3组（胃小弯淋巴结）、第7组（胃左动脉旁淋巴结）、第8组（肝总动脉旁淋巴结）、第9组（腹腔动脉旁淋巴结）、第12组（肝十二指肠韧带淋巴结）、第13组（胰头后淋巴结）、第16组（腹主动脉旁淋巴结）。其中左肝肿瘤患者阳性淋巴结排前3位的分别为第12组、第8组、第13组；右肝肿瘤患者排前3位的阳性淋巴结为第12组、第16组、第8组和第13组，见表1。

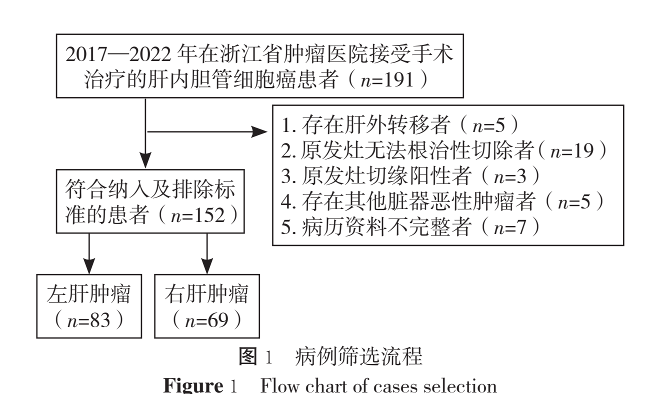


图1 病例筛选流程

Figure 1 Flow chart of cases selection

表1 阳性淋巴结分布情况〔n（%）〕

Table 1 The distribution of positive lymph nodes

淋巴结组别	左肝肿瘤	右肝肿瘤	合计
1	2（5.9）		2（5.1）
3	1（2.9）		1（2.6）
7	1（2.9）		1（2.6）
8	11（32.4）	1（20.0）	12（30.8）
9	1（2.9）		1（2.6）
12	27（79.4）	4（80.0）	31（79.5）
13	6（17.6）	1（20.0）	7（17.9）
16	2（5.9）	2（40.0）	4（10.3）

3 讨论

淋巴结转移是ICC重要的转移途径之一，其转移概率可达到40%以上[5]，而淋巴结转移与ICC患者的不良预后呈负相关[6]，目前有许多指南或者专家共识包括美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）建议将淋巴结清扫作为ICC手术的常规流程[1，9]。但是临床上仍有部分外科医生选择性地进行淋巴结清扫，其重要原因之一可能是尽管ICC有相当高的淋巴结转移率，但淋巴结清扫这一操作是否确实可以改善患者的预后目前尚无定论[2]。有研究认为淋巴结清扫有降低局部复发的可能性并且可以改善患者预后，一项来自韩国的回顾性研究经过倾向性评分匹配对比了术中清扫和不清扫淋巴结对ICC患者术后复发和生存的影响，发现清扫组的无病生存时间和总生存时间分别为64个月和90个月，远高于不清扫组的20个月和44个月[10]。而有研究认为术中行淋巴结清扫并不能显著改善预后，反而会增加患者术后并发症发生率[11-12]。另有研究认为淋巴结清扫对于疾病分期及预后的判断有一定的获益，但并不能改善患者的预后[13]。本研究结果显示152例患者中只有56.6%的患者接受了淋巴结清扫，其余43.4%的患者仅切除了肿瘤。清扫的患者中淋巴结清扫数目最少的只清扫了1枚，最多的清扫了26枚。说明临床医生对于ICC手术中是否行淋巴结清扫及清扫的范围的确存在不同的认知和争议。而且这部分接受淋巴结清扫的患者中大部分为左肝肿瘤，占所有淋巴结清扫患者的70.9%。经过对本院内相关手术医生的访谈，分析其原因可能是部分手术医生对于是否行淋巴结清扫取决于术前影像学及术中探查是否发现有肿大淋巴结，如术前或术中发现清扫区域内有肿大淋巴结则行淋巴结清扫，如无肿大淋巴结则不常规清扫。而有研究发现当肿瘤位于左半肝时，淋巴结转移率为51.4%，而位于右半肝的淋巴结转移率仅为39.1%[14]。因此肿瘤位于左肝时术前或术中发现清扫区域内淋巴结肿大的几率比肿瘤位于右肝时更高，也就导致了左肝肿瘤的淋巴结清扫率远高于右肝肿瘤。

本研究也发现了和既往文献[14]相似的结果，即左肝组患者的淋巴结阳性率高于右肝组，而且左肝肿瘤阳性淋巴结主要分布于第1、3、7、8、9、12、13组和第16组，右肝组阳性淋巴结主要分布于第8、12、13组和第16组，两组患者的阳性淋巴结分布情况差异较大，这与日本熊本大学医院在2001年的研究结果相似[15]。其原因可能与肝脏的淋巴回流途径有关，肝脏的淋巴回流包括深部途径和浅部途径，深部淋巴回流通过门静脉区回流，约有80%的肝脏淋巴管在肝十二指肠韧带及肝门部进入Glisson鞘，肝十二指肠韧带淋巴结在胃小弯侧（包括1、3、5、7、8组淋巴结）与腹腔干淋巴结或贲门食管旁淋巴结相交通，也可通过胰腺周围淋巴结与肠系膜上动脉淋巴结相沟通，然后经腹主动脉旁淋巴结进入乳糜池；浅部淋巴回流在肝顶面主要通过肝冠状

韧带、三角韧带及镰状韧带汇入心包周围、横隔上等胸腔淋巴结；肝下表面浅部淋巴主要汇入肝门区淋巴系统，尾状叶和裸区则伴行下腔静脉进入后纵隔淋巴系统[16]。这也是为什么位于左肝的肿瘤会转移到第1、3、5、7组淋巴结，而右肝肿瘤一般不会转移到上述淋巴结的原因。

本研究结果中还发现不论是左肝肿瘤还是右肝肿瘤均可以发现第16组淋巴结转移的情况，第16组淋巴结并不在常规的淋巴结清扫范围，这部分被切除的患者常是由于术前检查或术中探查时发现该组淋巴结肿大，故在术中予以一并切除，清扫该组淋巴结的目的主要是为了术后对肿瘤有一个更加精确的分期而不是为了提高患者的术后生存时间。因为第16组淋巴结阳性意味着肿瘤已经存在远处转移，TNM分期中已经达到M1期。这对患者预后的判断及术后全身治疗方案的制定有一定的指导意义。

本研究发现不论肿瘤位于左肝还是右肝，第8、12、13组淋巴结均是阳性率较高的淋巴结，手术中可能需要常规进行清扫。但是本研究仅是单中心回顾性研究，证据等级不高，仅能为临床上提供一点参考，如果想进一步探索ICC淋巴结清扫的问题还需要开展更多的多中心前瞻性随机对照研究。

作者贡献：胡超提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文，并对论文整体负责；程曦负责文献检索、筛选及获取以及患者知情同意的签署；金望迅负责对数据的统计分析，图、表的绘制与展示；姚宏清负责对患者病历数据的收集；王新保负责论文的修订和质量控制。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] HEWITT D B，BROWN Z J，PAWLIK T M. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Expert Rev Anticancer Ther，2022，22（1）：27-38. DOI：10.1080/14737140.2022.1999809.

[2] SPOSITO C，DROZ DIT BUSSET M，VIRDIS M，et al. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma：a review[J]. Eur J Surg Oncol，2022，48（1）：150-159. DOI：10.1016/j.ejso.2021.08.009.

[3] WU L，TSILIMIGRAS D I，PAREDES A Z，et al. Trends in the incidence，treatment and outcomes of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the USA：facility type is associated with margin status，use of lymphadenectomy and overall survival [J]. World J Surg，2019，43（7）：1777-1787. DOI：10.1007/s00268-019-04966-4.

[4] EL-DIWANY R，PAWLIK T M，EJAZ A. Intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Surg Oncol Clin N Am，2019，28（4）：587-599. DOI：10.1016/j.soc.2019.06.002.

[5] NAVARRO J G，LEE J H，KANG I，et al. Prognostic significance of and risk prediction model for lymph node metastasis in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma：do all require lymph node dissection? [J]. HPB，2020，22（10）：1411-1419. DOI：10.1016/j.hpb.2020.01.009.

[6] ZHANG X F，CHEN Q Y，KIMBROUGH C W，et al. Lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma：has nodal evaluation been increasingly adopted by surgeons over Time? A national database analysis [J]. J Gastrointest Surg，2018，22（4）：668-675. DOI：10.1007/s11605-017-3652-2.

[7] KIZY S，ALTMAN A M，MARMOR S，et al. Surgical resection of lymph node positive intrahepatic cholangiocarcinoma may not improve survival [J]. HPB：Oxford，2019，21（2）：235-241. DOI：10.1016/j.hpb.2018.08.006.

[8] SWEIGERT P J，EGUIA E，JANJUA H，et al. Does resection improve overall survival for intrahepatic cholangiocarcinoma with nodal metastases? [J]. Surg Open Sci，2020，2（3）：107-112. DOI：10.1016/j.sopen.2020.04.003.

[9] ZHANG X F，LV Y，WEISS M，et al. Should utilization of lymphadenectomy vary according to morphologic subtype of intrahepatic cholangiocarcinoma ? [J]. Ann Surg Oncol，2019，26（7）：2242-2250. DOI：10.1245/s10434-019-07336-5.

[10] KIM S H，HAN D H，CHOI G H，et al. Oncologic impact of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma：a propensity score-matched study [J]. J Gastrointest Surg，2019，23（3）：538-544. DOI：10.1007/s11605-018-3899-2.

[11] ZHANG X F，XUE F，DONG D H，et al. Number and station of lymph node metastasis after curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma impact prognosis[J]. Ann Surg，2021，274（6）：e1187-e1195. DOI：10.1097/SLA.0000000000003788.

[12] ZHOU R，LU D H，LI W D，et al. Is lymph node dissection necessary for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis [J]. HPB，2019，21（7）：784-792. DOI：10.1016/j.hpb.2018.12.011.

[13] BAGANTE F，SPOLVERATO G，CUCCHETTI A，et al. Defining when to offer operative treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma：a regret-based decision curves analysis [J]. Surgery，2016，160（1）：106-117. DOI：10.1016/j.surg.2016.01.023.

[14] 魏妙艳，张园园，耿智敏，等. 肝内胆管癌临床病理特征及淋巴结转移特点的多中心回顾性研究（附1321例报告）[J]. 中华消化外科杂志，2018，17（3）：257-265. DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.03.009.

[15] TSUJI T，HIRAOKA T，KANEMITSU K，et al. Lymphatic spreading pattern of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Surgery，2001，129（4）：401-407. DOI：10.1067/msy.2001.111873.

[16] 陆巍，汤朝晖，全志伟. 肝内胆管癌淋巴结清扫相关问题的探讨 [J]. 中华外科杂志，2019，57（4）：247-252. DOI：10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.04.002.

（收稿日期：2023-01-10；修回日期：2023-04-20）
（本文编辑：贾萌萌）